



汪延华 主 编
潘天荣 章 秋 副主编

钙、降钙素、 维生素D与 骨质疏松症

GAI JIANGCAISU
WEISHENG SU D
YU GUZHI SUSONGZHENG

中国科学技术大学出版社



钙、降钙素、维生素 D 与 骨 质 疏 松 症

汪延华 主 编

潘天荣 副主编
章 秋

中国科学技术大学出版社

2004 · 合肥

图书在版编目(CIP)数据

钙、降钙素、维生素 D 与骨质疏松症/汪延华主编. —合肥:中国科学技术大学出版社,2004.8

ISBN 7-312-01689-8

I. 钙… II. 汪… III. 骨质疏松—诊疗 IV. R681

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2004)第 068624 号

中国科学技术大学出版社出版发行

(安徽省合肥市金寨路 96 号, 230026)

合肥现代印务有限公司

全国新华书店经销

开本: 850×1168/32 印张: 8 字数: 215 千

2004 年 8 月第 1 版 2004 年 8 月第 1 次印刷

印数: 1—4000 册

ISBN 7-312-01689-8/R·67 定价: 22.00 元

内 容 简 介

本书以骨质疏松症为中心,简要介绍了钙、降钙素和维生素 D₃ 临床和研究的既定认识与新近的进展。全书共分七章,第一章较为系统地介绍了钙的生理、病理和临床基础知识以及“钙缺乏病”的学术概念,并对我国当前的钙剂和补钙问题作了必要的评述;第二章介绍了降钙素的生理、药理和剂型以及临床实际应用的评述;第三章介绍了维生素 D₃ 的基础知识以及对与骨质疏松症相关问题和临床应用的指导;第四章较为集中地介绍了骨代谢的生理—病理过程的基础理论知识和新的成就;第五章系统地介绍了骨质疏松症的基本概念和各种骨质疏松症的临床理论与诊断;第六章介绍了当代对骨质疏松症的预防与治疗的认识和方法;第七章在对骨质疏松症的学术研究作了近代的回顾和现代的综览的基础上,展望了未来的学术研究发展方向。

作者简介

汪延华,安徽铜陵人。1961年安徽医学院医疗系本科毕业,现为安徽医科大学第一附属医院内分泌科主任医师、教授。曾任安徽医科大学大内科教研室主任,安徽医科大学第一附属医院内分泌科主任、内分泌研究室主任,中华医学会安徽省内分泌学会常委,中国骨质疏松委员会第二届、第三届委员(现任),《中国骨质疏松杂志》第二届编委和第三届常务编委(现任)。

从事内分泌代谢疾病临床、教学和科研四十余年,专业重点是甲状腺疾病。为了促进学科发展和人才队伍建设,对有关本专业的全球性健康问题,如城市儿童肥胖、骨质疏松、绝经后的丘脑—垂体功能、碘缺乏病防治中儿童下丘脑—垂体—甲状腺功能状态以及糖尿病慢性病治疗难点等均有相应的研究。

在国内较早投入代谢性骨病研究,并首先发表了中国农民骨密度调查报告。发表的绝经后丘脑—垂体功能与骨密度多元相关研究和骨质疏松症五种治疗方案的对比研究结果等报告受到了国内学者的肯定和重视。

前 言

我们这个时代同以往各时代比,一个最大的区别就是人口的增长及其高龄化的迅速发展。据英国《观察家报》1999年7月18日报,世界人口1804年达到10亿,1960年达到30亿,1999年7月18日达到60亿。预计2050年,世界人口将由1950年的25亿增长到120亿,而老年人口(65岁以上)将由1950年的1.2亿增长到14.4亿,老年人口的比例也将由1950年的5.1%增长到14.7%。中国是世界上老年人口最多的国家,1994年中国0.63%抽样人口普查数据显示,60岁以上老年人口大约为1.1亿,占总人口的9.5%,并以年均高于3.2%的速度增长。到20世纪末,中国60岁以上人口达1.3亿,占全国总人口的10%,进入老龄化社会国家。根据联合国预计,1990~2050年间,中国是老年人口增长最快的国家之一。到21世纪中叶,中国的老年人口将超过4亿,约占总人口的25%。老年人口如此快速地增加,伴随而来的是老年疾病人群增多。其中尤其具有普遍性和代表性的骨质疏松症及与之相伴随的骨折越来越受到社会的关注,是当代人类面临的严峻挑战之一,寻求其解决的对策是提到日程的当务之急。

对于骨质疏松的研究,已因多学科的进步而发展成为一个新的边缘学科——骨质疏松学。其在20世纪后期得到迅速发展,提出了成人“钙缺乏病”的概念,反映了这一领域的研究纵深而泛化的发展势头。近年来,我国在这一领域的基础研究和临床取得了可喜的成绩,尤其是骨质疏松症的诊断需求和钙剂、维生素D、降

钙素的应用有日趋普及之势。但目前对此病的普及认识和钙剂、活性维生素 D、降钙素的防治认识仍然很不充分,就连有些医生也视高龄腰痛、背驼等为自然而不以为然,而钙剂等的应用普及形势也带有很大的盲目性。

老年性骨质疏松症是以骨质的生理性表现为基础,受营养、激素、运动等多种因素的影响而发生的一种老年病,并不单纯是骨质的生理性自然老化现象,所以本病可以作为预防和治疗的对象。针对我国目前的情况,本书的目的是就骨质疏松症的成因、诊断、防治以及钙剂、活性维生素 D、降钙素等药物的临床和研究的一般知识和新近的一些认识尽可能通俗而简单地进行介绍,供临床医生和广大老年群众阅读参考。如能在日常生活、临床和防治中对大家有所帮助,本人则不胜荣幸。同时,也为新世纪骨质疏松症这一领域的防治研究做一点宣传工作。愿老年朋友们生活质量不断提高,愿我国未来的百岁老年人都能挺胸直背过好老年生活。

本书中有些学术问题的提法不一定成熟,只能作为一种抛砖引玉,希望同道关注研究。由于骨质疏松症涉及面广,而本人水平有限,难免疏误,希能得到有关专家指正。

安徽医科大学第一附属医院

汪延华

2004 年 3 月 24 日

目 录

前言	(I)
第一章 钙	(1)
第一节 钙生理	(1)
一、人体内钙的分布	(1)
二、钙离子对人体的重要性——钙离子的作用	(2)
三、钙离子浓度调节	(3)
第二节 钙缺乏病	(9)
一、老年人群钙缺乏病形成的基本概念	(9)
二、钙离子与高血压	(12)
三、钙离子与动脉硬化	(14)
四、钙缺乏与老年钙化型心脏瓣膜病	(17)
五、钙缺乏与老年性痴呆	(18)
六、骨关节炎和强直性变形性椎关节病	(18)
七、其他钙缺乏病	(20)
第三节 老年人钙的需求量	(22)
一、钙在营养学上属于阈物质	(22)
二、我国口服钙剂的现状	(25)
第二章 维生素 D ₃	(30)
第一节 基础知识概述	(30)
一、历史	(30)
二、体内维生素 D 的来源	(31)

三、维生素 D 的代谢	(32)
四、维生素 D 及其代谢产物的生理功能	(34)
第二节 维生素 D 与老年骨质疏松症	(39)
一、维生素 D 与老年骨质疏松症的关系	(39)
二、维生素 D 在骨质疏松症治疗中的应用	(40)
三、维生素 D 的毒性作用及其预防	(43)
第三章 降钙素	(44)
第一节 降钙素的基础知识	(44)
一、历史及名称	(44)
二、降钙素的化学结构	(44)
三、降钙素的分泌及分泌的调节	(45)
四、降钙素的生理作用	(49)
第二节 降钙素与骨质疏松症	(51)
一、降钙素在原发性骨质疏松症发病过程中的作用 ...	(51)
二、降钙素在原发性骨质疏松症治疗中的地位	(52)
三、降钙素治疗骨质疏松症的常见制剂	(52)
四、降钙素与钙联合用药	(54)
第四章 骨代谢总论	(55)
第一节 老化与骨	(55)
一、骨量随年龄增长的变化	(55)
二、人体骨骼形态随年龄增长的变化	(57)
三、老化与骨的贮存代谢功能的变化	(57)
四、老化过程中影响骨骼健康、形成骨质疏松症的 风险因素	(59)
第二节 骨代谢的基本生理概念	(74)
一、有关骨代谢的基本组织成分	(76)
二、骨重建及骨重建过程的基本概念	(78)
三、骨吸收与骨形成的调节因子	(81)

第三节 有关骨代谢细胞及细胞因子近年研究的几点新认识	(87)
一、IL-6 型细胞因子	(87)
二、IL-17 细胞因子	(87)
三、一种新的转录因子——成骨细胞分化转录因子	(88)
四、破骨细胞分化因子和破骨细胞生成抑制因子	(88)
五、细胞因子与雌激素	(91)
第五章 骨质疏松症概论	(94)
第一节 骨质疏松症的基本概念	(94)
一、骨质疏松症的一般认识及其研究历史	(94)
二、骨质疏松的分类	(96)
三、骨质疏松症的病因及风险因子	(98)
第二节 原发性骨质疏松症	(101)
一、原发性骨质疏松症的定义	(101)
二、原发性骨质疏松症的分型	(103)
三、原发性骨质疏松症的病因和发病机理	(104)
第三节 男性骨质疏松症	(109)
一、流行病学特征	(109)
二、发病机理	(112)
三、男性骨质疏松症的分类	(120)
四、男性骨质疏松症的诊断程序	(121)
第四节 继发性骨质疏松症	(122)
一、什么是继发性骨质疏松症	(122)
二、继发性骨质疏松症的发病原因	(123)
三、甲亢性骨质疏松症	(124)
四、类固醇性骨质疏松症	(128)
五、糖尿病性骨质疏松症	(131)

第五节 骨质疏松症的临床表现·····	(135)
一、疼痛·····	(135)
二、身长缩短和驼背·····	(138)
三、骨折·····	(140)
四、呼吸功能障碍·····	(143)
第六节 骨质疏松症的诊断·····	(143)
一、X 线摄片法·····	(144)
二、光子吸收法·····	(145)
三、X 线吸收法·····	(146)
四、超声诊断法·····	(147)
五、骨形态计量学诊断方法·····	(148)
六、生化检验诊断法·····	(149)
七、骨质疏松症的综合诊断法·····	(159)
八、骨质疏松症的现代诊断标准·····	(161)
九、原发性骨质疏松症的诊断程序·····	(162)
第六章 骨质疏松症的预防和治疗·····	(166)
第一节 骨质疏松症的预防·····	(166)
一、意义、目的和原则·····	(166)
二、宣传教育·····	(169)
三、持续而健康的健身运动·····	(170)
四、培养良好的饮食习惯·····	(175)
五、建立健康的生活方式·····	(181)
六、激素替代治疗·····	(182)
七、选择性雌激素受体调节剂·····	(185)
八、掌握好各年龄段预防对策纲要·····	(186)
第二节 骨质疏松症的治疗·····	(189)
一、原则、目标和方法·····	(189)
二、钙剂的应用·····	(190)

三、健身运动	(192)
四、骨质疏松症的药物治疗	(196)
五、骨质疏松症治疗的联合用药	(214)
六、序贯疗法(或 ADFR 疗法)	(217)
第七章 回顾与展望	(223)
第一节 骨质疏松症发病学说研究	(223)
一、骨质疏松症的过去: 雌激素学说	(223)
二、骨质疏松症的现在: 钙学说	(224)
三、骨质疏松症的将来: 钙矛盾学说	(231)
四、未来的展望	(232)
第二节 骨质疏松症防治药物的开发研究方向	(233)
附录 中国人原发性骨质疏松症诊断标准(试行)	(237)

第一章 钙

第一节 钙 生 理

一、人体内钙的分布

钙是体内的主要矿物质,在体内的含量仅次于氧、氢、碳和氮,居第五位,约占人体重的 2%。体内含钙量约为 1000~1500g,而 99% 的钙分布于骨骼和牙齿中,并与磷结合成羟磷灰石(hydroxy apatite);只有 0.5%~1% 的钙分布于软组织、血浆和细胞外液的血管外间隙中,如图 1-1-1 所示。血浆中钙的存在形式

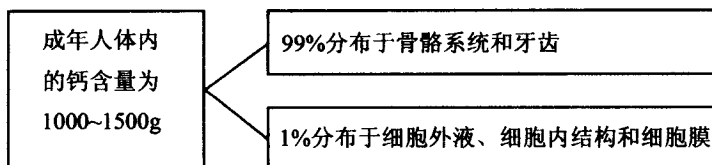


图 1-1-1 人体内钙分布

是与蛋白结合(主要是白蛋白)或以离子形式存在。血浆中的钙浓度一般为 2.2~2.6mmol/L,而离子化的钙浓度一般为 1.1~1.3

mmol/L。

二、钙离子对人体的重要性——钙离子的作用

钙是人体内最重要的元素之一,参与一切生命活动过程,维系着细胞的生理功能。钙主要是以离子形式发挥作用,其作用方式类似于激素的第二信使,因此有人称之为“生物学信使”(biological messenger)。钙离子的生理作用表现在行使细胞内功能时需要两个条件:其一是必须维持细胞内钙离子浓度在一个极低的水平,与高钙离子浓度(比细胞内高 1000 倍)的细胞外相对应,形成高电梯度差(其他离子所不及)的状态。细胞随时为钙离子发挥作用准备了条件,且以这种细胞内钙离子浓度的极低水平来阻止细胞内的酶活动,保持细胞生理相对稳定。其二是细胞受到刺激后,胞浆内钙离子浓度迅速变化,以发挥对细胞功能的影响作用。

血浆中的钙离子浓度虽比细胞内高千倍以上,但比起骨骼和其他组织来说,还是很少的。但它存在于身体各部分,是调节体内钙浓度的重要因素之一。就是这些钙离子,通过平衡细胞内钙离子水平,在细胞中发挥着重要的作用。它维持了神经、肌肉、骨骼、凝血机制、肾和呼吸功能,并在神经介质和激素的释放、氨基酸的摄取和结合、维生素的吸收等生理功能方面发挥着重要作用,与细胞的纤毛运动、阿米巴运动、白细胞的吞噬作用、细胞分裂、受精等作用也有着密切关系。图 1-1-2 概括了细胞中钙离子与身体功能的关系。

钙在营养学上属于阈值物质,体内钙物质低于或高于一定水平,都会造成一系列不良后果。如当血浆中钙离子水平低于 $0.6 \sim 0.7 \text{ mmol/L}$ 时,神经、血管系统不能发挥功能,骨骼不能正常进行“重建”(remodling bone),会出现手足抽搐、阵发痉挛、肌痛、恶心、呕吐、心动过缓等症状。相反,若血浆内钙离子浓度过高($>$

1.6mmol/L),则会对许多酶系统和细胞功能产生毒性作用,表现为全身软弱、腹胀,精神失常,甚至昏迷,以及心动过速,甚至室颤动等,救治不及时会很快死亡。

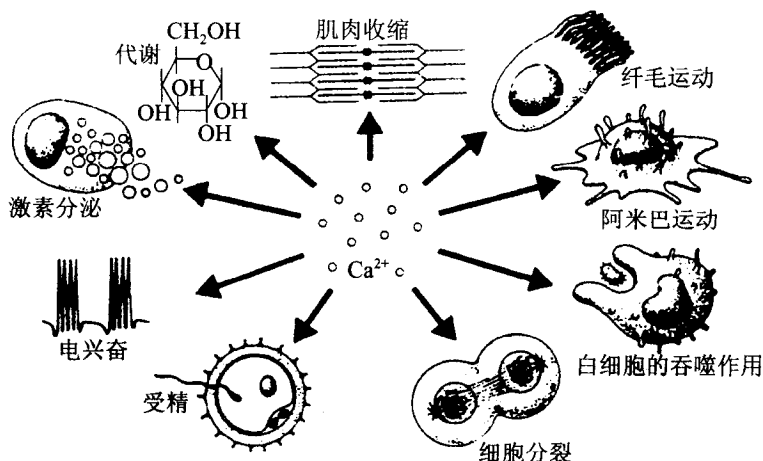


图 1-1-2 钙离子与身体功能的关系

所以,钙与身体各种功能都有关的说法并不过分。当然,这些作用是在血浆钙离子水平(即细胞外钙离子)的调节下,在细胞内钙离子变化的参与下才得以产生的。再次强调,这种细胞内钙离子浓度水平约为细胞外的 1/1000,约为 $0.13 \sim 1.3 \mu\text{mol/L}$ 。

三、钙离子浓度调节

(一) 钙离子调节途径

所谓的钙离子,分为细胞内钙离子和细胞外钙离子两种。细胞外钙离子主要存在于血液(血浆)中,这部分钙量虽然很少,但它

是调节体内钙浓度的最重要因素之一。机体通过精细的调节机制,使钙的血浆浓度(细胞外钙)经常维持在一定的相对平衡的水平上,以保证细胞内钙的生理水平,完成细胞内外钙的平衡,从而实现图 1-1-2 所示的正常生理作用。图 1-1-3 是细胞外钙离子保持在一定水平上的作用和途径示意图。除了孕妇或哺乳期妇女外,血液中的钙主要是通过肠道、骨骼和肾脏的进入和排出途径,在 PTH、降钙素、 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 这三种激素(称为钙调节激素)的作用下,保证血浆钙离子浓度的稳定和实现体内钙的平衡,如图 1-1-4 所示。

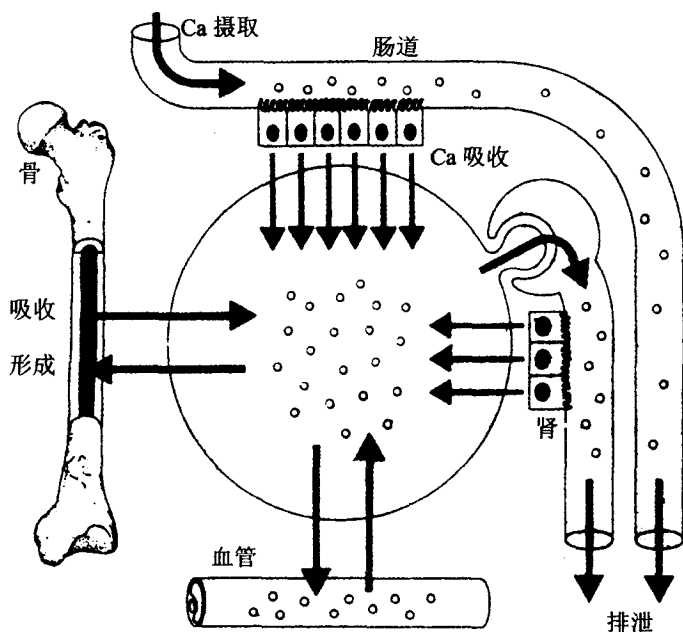


图 1-1-3 细胞内、外液的钙离子浓度调节机制
(引自 Talmage R V 等, 1989)

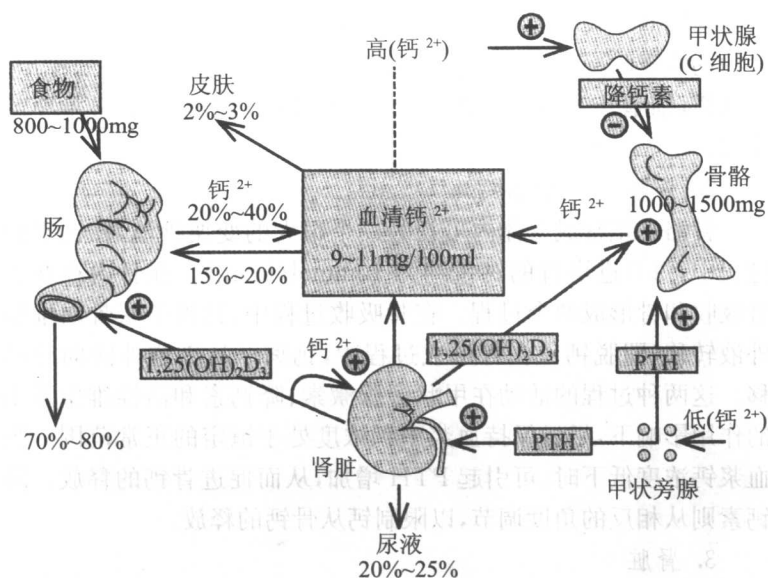


图 1-1-4 体内钙平衡及调节因素——激素

1. 肠道

钙离子通常由食物中进入肠道,通过整段小肠(但主要在十二指肠和空肠)被吸收,并通过肠粘膜和细胞间质进入淋巴和血液。这种经小肠上皮细胞的钙的运行至少通过两个过程进行。第一过程是饱和的经细胞途径,且在维生素 D、内分泌系统功能的作用下受生理和营养的调节。这一过程的位置主要在小肠近端。第二过程是不饱和的,通过被动的钙渗透方式,从肠腔流向体液。这一过程吸收的钙量与肠腔溶解的钙量成正比。第二个过程不受内分泌调节的影响,其作用位置处于整段小肠,但主要在小肠远端。这两种过程看来是独立发挥作用的,因此机体从食物中吸收的钙量取决于这两种平行机制,即与内分泌系统活动和肠腔中溶解的钙量相关。这些调节作用表现为:当生理需求升高或低钙摄入时,机体